

Caripral 1,5 / 3 / 6



Cariprazina 1,5 / 3 / 6 mg

Baliarda

Ecuador / Rep. Dominicana / Guatemala / Paraguay:
Venta bajo receta médica

Uruguay: Venta bajo receta profesional

Industria Argentina

Cápsulas duras

Vía oral

FORMULA:

Caripral 1,5:

Cada cápsula dura contiene:

Cariprazina clorhidrato (equivalente a 1,5 mg de cariprazina base) 1,63 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo de quinolina (CI 47005), amarillo ocaso (CI 15985).

Caripral 3:

Cada cápsula dura contiene:

Cariprazina clorhidrato (equivalente a 3 mg de cariprazina base) 3,26 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo ocaso (CI 15985).

Caripral 6:

Cada cápsula dura contiene:

Cariprazina clorhidrato (equivalente a 6 mg de cariprazina base) 6,52 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.

Composición de la cápsula: gelatina, agua, dióxido de titanio, amarillo de quinolina (CI 47005), azul brillante (CI 42090), amarillo ocaso (CI 15985).

ACCION TERAPEUTICA:

Antipsicótico atípico. (Código ATC: N05AX15)

INDICACIONES:

- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV) en adultos.

- Tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I (DSM-IV) en adultos.

- Tratamiento de los episodios depresivos asociados al Trastorno Bipolar I (DSM-IV) en adultos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de cariprazina es desconocido. Sin embargo, la eficacia de cariprazina podría estar mediada a través de la combinación del agonismo parcial de los receptores centrales dopaminérgicos tipo 2 (D₂) y serotoninérgicos tipo 1 (5-HT_{1A}) junto con el antagonismo de los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT_{2A}). Cariprazina y sus dos metabolitos activos, desmetil cariprazina (DCAR) y didesmetil cariprazina (DDCAR), muestran afinidad por los mismos receptores.

FARMACODINAMIA:

Cariprazina es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D₂ y D₃ (con alta afinidad en su unión) y de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. Actúa además como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B} y 5-HT_{2A} (con alta y moderada afinidad en su unión) y histaminérgicos H₁. Posee una baja afinidad por los receptores 5-HT_{2C} y adrenérgicos α_{1A} y no tiene afinidad por los receptores muscarinicos colinérgicos.

Efecto en el intervalo QTc: con dosis 3 veces superior a la dosis máxima recomendada, cariprazina no prolonga de manera clínicamente relevante el intervalo QTc.

FARMACOCINETICA:

Absorción: tras la administración de una única dosis por vía oral, la C_{max} se alcanza aproximadamente 3-6 horas después de la toma. La t_{1/2} conjunta de una dosis de 1,5 mg con un alimento rico en grasas, no tiene efecto sobre la C_{max} ni el ABC.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas de cariprazina y sus metabolitos activos, DCAR y DDCAR, es de 91-97% aproximadamente.

Metabolismo: cariprazina sufre un extenso metabolismo hepático, es metabolizada vía CYP3A4 y en menor medida por el CYP2D6, a sus metabolitos activos.

Excreción: Cariprazina se metaboliza vía CYP3A4 y CYP2D6 a DCAR. Luego, DDCAR es metabolizado vía CYP3A4 a metabolitos hidroxilados.

Eliminación: luego de la administración de 12,5 mg de cariprazina, una vez al día, durante 27 días, aproximadamente un 21% se excreta en orina. Alrededor de 1,2% de la dosis administrada se excreta sin cambios.

Situaciones clínicas particulares: **Pacientes de edad avanzada:** debido a que pacientes de edad avanzada pueden ser propensos a desarrollar problemas cardíacos, renales y hepáticos, se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, no es necesario realizar un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de cariprazina.

Insuficiencia renal: no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa, no se recomienda el uso de cariprazina.

Pacientes que fuman: no es necesario realizar un ajuste de dosis en estos pacientes.

Tratamiento con inhibidores de CYP3A4:

- En pacientes que con dosis establecidas de cariprazina inician un tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 (como ketoconazol): puede ser necesario reducir a la mitad la dosis de cariprazina. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clíni-

cos no se verán modificados.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Información general de administración: el producto se administra por vía oral. Debido a la elevada vida media tanto de la droga como de sus metabolitos, los cambios en la dosis de cariprazina no se reflejan en plasma durante varias semanas. Se debe monitorear a los pacientes durante las semanas posteriores al inicio del tratamiento y ante un ajuste de dosis.

En estudios clínicos controlados, de corta duración, dosis superiores a 6 mg/día no demostraron ser más eficaces que dosis inferiores, y se han asociado a reacciones adversas.

Tratamiento de la esquizofrenia (DSM-IV) en adultos: La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2º día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de 1,5 a 3 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 1,5 a 6 mg/día.

La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

Tratamiento con inductores de CYP3A4: el uso concomitante de cariprazina con inductores de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, rifampicina) no ha sido estudiado, por lo tanto, no se recomienda.

Discontinuación del tratamiento: la disminución de la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos, como consecuencia de la discontinuación del tratamiento, puede no verse reflejada inmediatamente en los pacientes. Luego de una semana, la disminución de la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos es del 50%.

Farmacocinética: La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2º día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de 1,5 a 3 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 3 a 6 mg/día.

La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

Tratamiento de los episodios maníacos agudos o mixtos asociados al trastorno bipolar I (DSM-IV) en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2º día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de 1,5 a 3 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 1,5 a 6 mg/día.

La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

Tratamiento de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I (DSM-IV) en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg/día, en una toma diaria. La dosis puede incrementarse a 3 mg al 2º día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de 1,5 a 3 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 1,5 a 6 mg/día.

La dosis máxima recomendada es de 6 mg/día.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cariprazina o a cualquiera de los componentes del producto. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir rash cutáneo, prurito, urticaria y signos de angioedema (como inflamación de la lengua, inflamación de los labios, edema facial, edema faríngeo, hinchazón de la cara).

ADVERTENCIAS: **Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia:** en estudios clínicos controlados de risperidona, aripiprazol y olanzapina, en pacientes de edad avanzada con demencia, se encontró un incremento con respecto al grupo placebo en la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidente cerebrovascular y muerte).

Insuficiencia renal: no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa, no se recomienda el uso de cariprazina.

Pacientes que fuman: no es necesario realizar un ajuste de dosis en estos pacientes.

Tratamiento con inhibidores de CYP3A4:

- En pacientes que con dosis establecidas de cariprazina inician un tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 (como ketoconazol): puede ser necesario reducir a la mitad la dosis de cariprazina. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clíni-

ca y tolerabilidad de cada paciente. En pacientes en tratamiento con dosis de 4,5 mg diarios, se debe reducir la dosis a 1,5 o 3 mg diarios, en pacientes en tratamiento con dosis de 1,5 mg diarios, la dosis puede ajustarse a días alternos. En caso de discontinuar el inhibidor de CYP3A4, la dosis de cariprazina debe aumentarse al nivel original.

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina, se ha reportado leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento leucocitario preexistente o un bajo recuento absoluto de neutrófilos y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente del recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con cariprazina y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente. En pacientes con neutropenia, se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos o síntomas. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto < 1000 / mm³) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación. **Convulsiones:** se han reportado convulsiones con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo cariprazina. El producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como la enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años. **Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora:** se ha reportado somnolencia (hipersomnia, sedación y somnolencia) en el 7% de los pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina (vs el 6% del grupo placebo). En el 8% de los pacientes con manía bipolar tratados con cariprazina, se ha reportado somnolencia (vs el 4% del grupo placebo). Dado que cariprazina, como otros antipsicóticos, tiene el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco. **Regulación de la temperatura corporal:** se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la capacidad para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe cariprazina a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación). **Disfagia:** se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. Se ha reportado disfagia con el uso de cariprazina. Cariprazina y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas cuidadosamente ante el riesgo de neumonía por aspiración. **Abuso y dependencia:** cariprazina no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos. No obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia de cariprazina.

Poblaciones especiales:

Empleo pediátrico: no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en pacientes pediátricos.

Empleo en pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos de cariprazina, no incluyeron un número significativo de pacientes mayores de 65 años, por lo tanto, no se pudieron determinar diferencias en la eficacia y seguridad entre este grupo de pacientes y el grupo de adultos jóvenes.

Embarazo:

no hay estudios adecuados y bien controlados de cariprazina en mujeres embarazadas. Neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto.

Estudios in vitro: se ha observado que cariprazina y sus principales metabolitos activos, no inducen las enzimas CYP1A2 ni CYP3A4, y son inhibidores débiles de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. Cariprazina también resultó ser un inhibidor leve de CYP2C19, CYP2A6 y CYP2E1.

Cariprazina y sus principales metabolitos activos no son sustratos de la glicoproteína P (P-gp), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) tipo 1B1 e 1B3 ni de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Cariprazina y sus principales metabolitos activos son inhibidores pobres o nulos de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, transportador de cationes orgánicos OCT2 y, transportador de aniones orgánicos OAT1 y OAT3. Los principales metabolitos activos son inhibidores pobres del transportador de la P-gp a pesar de que cariprazina inhibe la P-gp (basado en las concentraciones gastrointestinales luego de altas dosis *in vitro*)

Por lo tanto, basado en estudios *in vitro*, es poco probable que cariprazina pueda causar interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2, OAT1 y OAT3.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de cariprazina ha sido evaluada en aproximadamente 4700 pacientes en estudios clínicos.

No se observaron reacciones adversas que llevaran a la discontinuación del tratamiento (con una frecuencia ≥ 2% y al menos el doble que con placebo), en estudios clínicos controlados de corta duración, en pacientes con esquizofrenia.

Acatisia, fue la única reacción adversa con una incidencia ≥ 2%, que llevó a la discontinuación del tratamiento en pacientes con manía bipolar (afectó al 12% de los pacientes en comparación con el 7% del grupo placebo).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia ≥ 5% y al menos el doble que con placebo), en pacientes con esquizofrenia, fueron: síntomas extrapiramidales y acatisia.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de cariprazina (con una frecuencia ≥ 5% y al menos el doble que con placebo), en pacientes con manía bipolar, fueron: síntomas extrapiramidales, acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia e inquietud.

Otras reacciones adversas observadas fueron:

Gastrointestinales: Poco frecuentes: reflujo gastroesofágico, gastritis.

Hepatobiliares: Rara: hepatitis.

Metabólicas y nutricionales: Frecuentes: disminución del apetito.

Poco frecuente: hiponatremia.

Musculoesqueléticas:

Rara: rabdomiolisis.

Neuroológicas: Rara: accidente cerebrovascular isquémico.

Psiquiátricas: Poco frecuentes: tendencia suicida, ideación suicida. Rara: suicidio.

Renales:

Poco frecuente: polauria.

Dermatológicas: Poco frecuentes: hiperhidrosis.

Distonia: se han observado síntomas de distonia (como espasmo de los músculos del cuello, opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y protrusión de la lengua), durante los primeros días de tratamiento con antipsicóticos, especialmente con altas dosis.

Síntomas extrapiiramidales y acatisia:

en estudios clínicos, la incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia e inquietud) en pacientes con esquizofrenia tratados con cariprazina fue del 17% (vs 8% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,3% de los pacientes (vs 0,2% del grupo placebo).

La incidencia de acatisia en pacientes con esquizofrenia fue del 11% (vs 4% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 0,5% de los pacientes (vs 0,2% del grupo placebo).

Reportes postcomercialización: desde la introducción de cariprazina en el mercado se ha reportado la siguiente reacción adversa: trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo (síndrome de Stevens Johnson).

SOBREDOSIFICACION:

La experiencia precomercialización incluye un reporte de sobre-dosis aguda accidental con dosis de 48 mg/día de cariprazina, observándose hipotensión ortostática y sedación. El paciente se recuperó el mismo día.

Tratamiento sintomático: no se conoce antídoto específico de cariprazina. En caso de una sobredosis, deberán instituirse medidas de soporte apropiadas y considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.

La incidencia de acatisia en pacientes con manía bipolar fue del 20% (vs 5% del grupo que recibió placebo). Esto llevó a la discontinuación del tratamiento en el 2% de los pacientes (vs 0% del grupo placebo).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano (En Uruguay: CIAT - Tel: 1722 y en Paraguay: Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel: 021 204 800).

PRESENTACION:

Caripral 1,5:

Ecuador / Rep. Dominicana / Guatemala / Uruguay: Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras.

Paraguay: Envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas duras.

Cápsulas de gelatina rígida, tapa amarilla y cuerpo blanco.

Caripral 3:

Ecuador / Rep. Dominicana / Guatemala / Uruguay: Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras.

Paraguay: Envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas duras.

Cápsulas de gelatina rígida, tapa naranja y cuerpo blanco.

Caripral 6:

Ecuador / Rep. Dominicana / Guatemala / Uruguay: Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras.

Paraguay: Envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas duras.

Cápsulas de gelatina rígida, tapa verde y cuerpo blanco.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conserver en lugar seco, a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Administrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Producto de uso delicado.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Bialiarda S.A. - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Alejandro Hernández. Fármacutico.

Ecuador:

Importado por Bialiarda Ecuador S.A.

Caripral 1,5 Reg. San. N° XXXX

Caripral 3 Reg. San. N° XXXX

Caripral 6 Reg. San. N° XXXX

Uruguay:

Importador, Representante y Acondicionador exclusivo

Brandt Laboratorios del Uruguay S.A.

Blas Basualdo 3621 - Montevideo

Director Técnico: Marisol Fernández, Qm. Farn.

Caripral 1,5 N° Registro XXXX

Caripral 3 N° Registro XXXX

Caripral 6 N° Registro XXXX

Rep. Dominicana:

Distribuido por Bialiarda S.A.

Caripral 1,5 Reg. San. N° XXXX

Caripral 3 Reg. San. N° XXXX

Caripral 6 Reg. San. N° XXXX

Guatemala:

Importado por Droguería American S.A.

Caripral 1,5 Reg. Sant. P-XXXX

Caripral 3 Reg. Sant. P-XXXX

Caripral 6 Reg. Sant. P-XXXX

Paraguay:

Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A.

Tacuarí N° 221, esq. Elio Ayala, Asunción, Paraguay.

Tel.: 595 21 492032

Regente: Q.F. Andrea J. Pachillo Reg. P-437

Venta autorizada por DINAVISA

Caripral 1,5 R.S. N° XXXX

Caripral 3 R.S. N° XXXX

Caripral 6 R.S. N° XXXX